

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2230

(P2004-2230A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

C07D 401/12  
A61P 1/04  
B01D 9/02  
// A61K 31/4439

F 1

C07D 401/12  
A61P 1/04  
B01D 9/02 6O1K  
B01D 9/02 6O2E  
B01D 9/02 6O4

テーマコード (参考)

4C063  
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-160105 (P2002-160105)

(22) 出願日 平成14年5月31日 (2002.5.31)

(71) 出願人 000135760

株式会社パーマケム・アジア  
東京都中央区日本橋堀留町1丁目3番18号

(74) 代理人 100094488

弁理士 平石 利子

(72) 発明者 相原 廉

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町14番地29  
株式会社パーマケム・アジアR&Dセンター内

(72) 発明者 広重 栄子

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町14番地29  
株式会社パーマケム・アジアR&Dセンター内

最終頁に続く

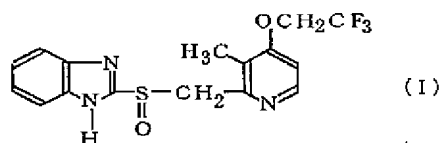
(54) 【発明の名称】 微水ベンズイミダゾール系化合物の製法

(57) 【要約】

【課題】 医薬品、特に抗潰瘍剤として有用な微水ベンズイミダゾール系化合物を、簡便な方法で、安定な微水物として、しかも純度よく、高収率で得ることのできる製法を提供する。

【解決手段】 式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を可溶性の溶媒に溶解し、pH 8 以上のアルカリ性水により該化合物を結晶化させ、50℃未満の温度で低温乾燥する。

【化1】

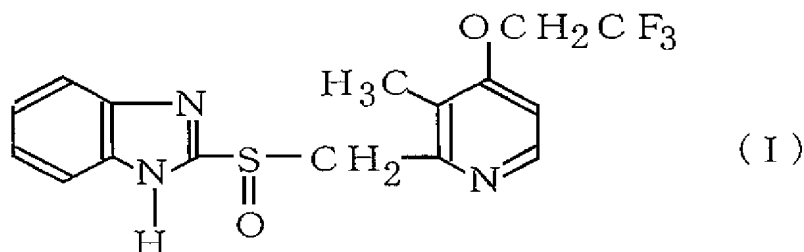


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化合物を結晶化させ、低温乾燥することを特徴とする微水ベンズイミダゾール系化合物の製法。

## 【化 1】



10

## 【請求項 2】

可溶性の溶媒が、ジメチルホルムアミドおよび／またはテトラヒドロフランであることを特徴とする請求項 1 に記載の微水ベンズイミダゾール系化合物の製法。

20

## 【請求項 3】

低温乾燥の際の温度が、50℃未満であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の微水ベンズイミダゾール系化合物の製法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品のうち、特に抗潰瘍剤として有用である微水ベンズイミダゾール系化合物の製法に関し、詳しくは、該化合物を簡便な方法で安定な微水物とし、しかも該化合物を純度よく、かつ高収率で得ることのできる製法に関する。

30

## 【0002】

## 【従来の技術】

ベンズイミダゾール系化合物のうち、2-[(3-メチル-4-《2,2,2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールは、慣用名をランソプラゾールといい、医薬品のうち、特に抗潰瘍剤として有用であるとされている。

従来、これらのベンズイミダゾール系化合物については、特開平1-131176号公報、特公平2-44473号公報、同3-38247号公報、同6-86444号公報、特開平10-195068号公報などに、その物質や製造法、用途などが示されている。

## 【0003】

ベンズイミダゾール系化合物は、製造工程や精製工程の際に、溶媒和物および／または水和物を形成し易いという性質を有し、上記の製造法によれば本化合物は溶媒和物および／または水和物という形態で得られている。

しかし、溶媒や、特に水を取り込んだ本化合物の結晶は、経時安定性が悪く、分解が起き易いという問題を抱えている。

他方、本化合物の溶媒和物および／または水和物を加熱乾燥により脱水する際、50℃付近以上から本化合物の熱分解が起こり、かつ減圧下による低温乾燥のみでは溶媒や水を除去することが困難である。

## 【0004】

これを解決する方法として、特開平10-195068号公報には、ベンズイミダゾール

40

50

系化合物の溶媒和物・水和物を、水中での懸濁操作からなる脱溶媒処理に付し、実質的に溶媒を含まない該化合物を製造する方法が示されている。

また、この実施例では、「エタノール・水混和溶液にアンモニア水を加え、この溶液を予め60℃に加熱したところにベンズイミダゾール系化合物を加えて溶解する。これを熱時濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を氷冷してベンズイミダゾール系化合物のエタノール和物・水和物結晶を得る。次いで、この結晶を水に懸濁し、30℃にて1時間攪拌後、濾取・水洗し、40℃にて10時間真空乾燥することにより該化合物の実質的無溶媒物を得る」としている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、上記の方法を忠実に実施しようとするとき、

(1) ベンズイミダゾール系化合物を溶解する溶液を60℃に加熱することにより、該化合物が分解してしまう可能性がある、

(2) 該化合物のエタノール和物・水和物からなる結晶を水に懸濁し、30℃において1時間もの長時間に渡って攪拌する際にも、該化合物が分解してしまう可能性がある、

(3) 上記(1)および(2)から、純度や収率の低下を招くおそれがある、

(4) 該化合物の結晶を、エタノール和物・水和物として一度取り出し、再度、脱溶媒処理に付さねばならないなど、煩雑な工程を要する、などの問題がある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

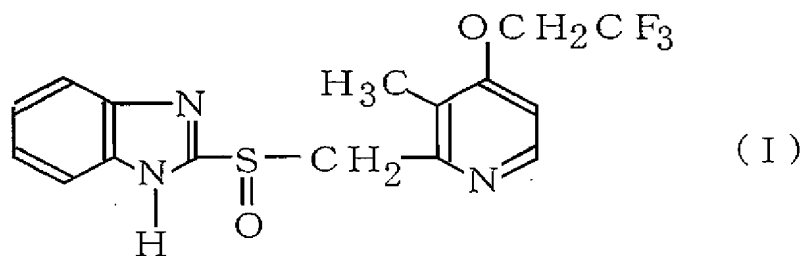
本発明者らは、上記のような状況に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物の溶媒和物・水和物について、これがさらなる溶媒和物・水和物を經由することなく、該化合物の微水物を直接得るための方法について鋭意検討を重ねた結果、該化合物の溶媒和物および／または水和物を可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化合物の結晶を析出させ、低温乾燥するという工程、すなわち50℃付近以上の温度をかけず、かつ簡便な工程により、含水分が0.1%以下の該化合物の微水結晶を純度・収率よく製造することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、式(I)で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を、可溶性の溶媒に溶解し、アルカリ性水により該化合物を結晶化させ、低温乾燥することを特徴とする微水ベンズイミダゾール系化合物の製法をその要旨とする。

【0008】

【化2】



【0009】

このとき用いる可溶性の溶媒は、ジメチルホルムアミドおよび／またはテトラヒドロフランであることが好ましく、また上記の低温乾燥時の温度は50℃未満であることが好ましい。

## 【0010】

本発明において、式（I）で示される化合物、すなわち2-[(3-メチル-4-《2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールは、薬学的に許容される塩についても含まれるものとする。

この塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

好ましくは、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩であり、特に好ましくはナトリウム塩である。

## 【0011】

式（I）で示される化合物の溶媒和物および／または水和物における溶媒和物は、アルコール和物などが挙げられ、なかでもエタノール和物が一般的であるが、さらに水和物を取り込んだ水和・アルコール和物として結晶化していることが多い。より具体的には、例えば、前記の特開平1-131176号公報に記載の方法に従って、含水エタノールから再結晶精製して得られる水-エタノール溶媒和物結晶などが挙げられる。

## 【0012】

本発明に用いる可溶性の溶媒とは、式（I）で示される化合物の溶媒和物および／または水和物を溶解できるものであればいかなるものでもよいが、アルコール類は再度アルコール和物やアルコール和・水和物になってしまうため、アルコール以外の溶媒がよく、なかでもジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが好ましく用いられる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、組み合わせて用いてもよい。

## 【0013】

可溶性の溶媒は、式（I）で示される化合物の溶媒和物および／または水和物100重量部に対し、100～1000重量部、好ましくは300～900重量部程度用い、室温にて攪拌すれば十分に上記の化合物がこれに溶解する。

溶媒の量がこれより多いと、該化合物を溶解させるのには支障はないが、取り扱いや経済性の面で好ましくなく、これより少ないと、該化合物を十分に溶解することができないことがある。

## 【0014】

本発明に用いるアルカリ性水のpHは8以上であればよいが、好ましくはpH8.0～9.5の弱アルカリ性である。

このアルカリ性水は、具体的には、アンモニア水の他、無機アルカリや有機アルカリ化合物の水溶液が好適に用いられる。

アルカリ性水が、pH9.5より高いアルカリ性であると、該化合物を可溶性の溶媒から析出させるのには支障はないが、析出させた後の結晶の洗浄や取り扱いが煩雑になることがあり、pH8.0未満であると、可溶性の溶媒に溶解した該化合物を十分に析出できないことがあり、また該化合物の分解が起こり純度が低下することがある。

## 【0015】

アルカリ性水の温度は、室温でも析出に差し支えはないが、効率的には、0～15℃程度に冷却して用いるとよい。

室温より高温であると、該化合物の析出効率が低下し、収率を下げることもある。なお、0℃未満であると、該化合物を析出するのには支障はないが、析出効果が飽和してしまい

、熱経済的に不利となることがある。

#### 【0016】

上記 pH で上記温度のアルカリ性水は、式 (I) で示される化合物の溶媒和物および／または水和物 100 重量部に対し、200～10,000 重量部、好ましくは 4,000～8,000 重量部程度用いる。

アルカリ性水の量が 10,000 重量部を超えると、該化合物を析出させるのには支障はないが、取り扱いや経済性の面から好ましくなく、200 重量部未満であると、十分に該化合物を析出させることができないことがあり、可溶性の溶媒中に該化合物が残存するために収率の低下を招くことがある。

ベンズイミダゾール系化合物の溶媒和物および／または水和物が溶解した可溶性の溶媒に、上記のアルカリ性水を加えることにより、該化合物の微水結晶が析出する。 10

#### 【0017】

析出した結晶を濾過などにより分取し、必要に応じて水などで洗浄した後、50℃未満において、低温乾燥することにより、含水分 0.1% 以下の微水ベンズイミダゾール系化合物の白色結晶を得ることができる。

乾燥温度が 50℃以上であると、該化合物の分解を生じる可能性が高くなって純度が低下することがあり、また余り低温過ぎると、乾燥時間が長くなることがあったり、また冷熱確保にコストがかかることがあるため、室温程度を下限とすることが好ましい。

好適な乾燥温度は、35～45℃程度である。

この乾燥は、減圧下で行うことが、乾燥時間をより短縮する上で好ましく、減圧の程度は 1～100 mmHg、好ましくは 5～30 mmHg 程度が適している。 20

このような温度、減圧下での乾燥時間は、8～14 時間程度であれば十分である。

#### 【0018】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

水分 1.5% の 2-[(3-メチル-4-《2,2,2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール 10 g を、ジメチルホルムアミド 60 g に室温にて攪拌して溶解した。

この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を、pH 約 9 で約 10℃のアンモニア水 600 g に攪拌しながら注ぎ、析出結晶を濾取した。 30

結晶を水 50 g で洗浄した後、15 mmHg 程度の減圧下、40℃で、12 時間乾燥することにより、2-[(3-メチル-4-《2,2,2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの白色結晶を 9.3 g 得た〔脱水物（原体《結晶》の水分を除去したもの）換算収率 94.4%〕。

得られた白色結晶の物性は次の通りであった。

#### 【0019】

融点：177.4℃（分解）

水分：0.04%（平沼製作所社製商品名“AQV-7S 型”でのカールフィッシャー電量法）

元素分析値（ファイソズ社製商品名“EA-1108 型”） 40

理論値	実測値 (%)
-----	---------

C: 52.03	51.98
----------	-------

H: 3.82	3.67
---------	------

N: 11.38	11.49
----------	-------

F: 15.43	14.91
----------	-------

なお、上記の元素分析値において、フッ素の定量のみについては、酸素フラスコ燃焼法により行った測定値である。

## 【0020】

## 実施例 2

水分 0.9% の 2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールのエタノール和・水和物 20 g を、テトラヒドロフラン 150 g に 35℃ にて攪拌して溶解した。

この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた濾液を、pH 約 9.5 で、約 10℃ のアンモニア水 1200 g に攪拌しながら注ぎ、析出結晶を濾取した。

結晶を水 120 g で洗浄した後、約 15 mmHg の減圧下、45℃ で乾燥することにより、2-[(3-メチル-4-《2, 2, 2-トリフルオロエトキシ》ピリジン-2-イル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの白色結晶を 9.3 g 得た〔脱水物換算収率 94.4%〕。

10

## 【0021】

得られた白色結晶について、実施例 1 と同様に含水分を測定したところ、0.03% であった。

## 【0022】

## 【発明の効果】

本発明の微水ベンズイミダゾール系化合物の製法によれば、温度を必要以上に高温にすることなく、従ってベンズイミダゾール系化合物の分解を極力抑えることで、含水分 0.1% 以下の該化合物を純度よく、かつ極めて高収率で製造することができる。

しかも、その製造工程は、極めて簡便であり、工業的に有意義である。

20

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
	B 0 1 D 9/02 6 0 8 A	
	B 0 1 D 9/02 6 1 0 Z	
	A 6 1 K 31/4439	

(72) 発明者 横越 清範

神奈川県横浜市金沢区鳥浜町 1 4 番地 2 9 株式会社パーマケム・アジア R & D センター内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C086 AA04 BC39 GA08 MA01 MA04 ZA68

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2004002230 A**

(43) Date of publication of application: **08.01.04**

(51) Int. Cl.

**C07D401/12**  
**A61P 1/04**  
**B01D 9/02**  
**// A61K 31/4439**

(21) Application number: **2002160105**

(22) Date of filing: **31.05.02**

(71) Applicant: **PERMACHEM ASIA LTD**

(72) Inventor: **AIHARA TADASHI**  
**HIROSHIGE EIKO**  
**YOKOGOSHI KIYONORI**

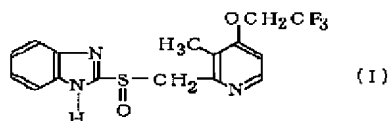
**(54) METHOD FOR PRODUCING MICROAQUEOUS  
BENZIMIDAZOLE COMPOUND**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a microaqueous benzimidazole compound by which the microaqueous benzimidazole compound useful as a medicine, especially an antiulcer agent can be obtained as a stable microaqueous substance in good purity and high yield by a simple method.

SOLUTION: The method for producing the microaqueous benzimidazole compound comprises dissolving a solvate and/or a hydrate of a compound represented by formula (I) in a soluble solvent, crystallizing the compound with alkaline water at  $\text{pH} \approx 8$  and drying the resultant crystal at a low temperature of  $< 50^\circ\text{C}$ .

COPYRIGHT: (C)2004,JPO





**PARTIAL TRANSLATION OF JAPANESE UNEXAMINED PATENT**

**PUBLICATION (Kokai) No. 2004-2230 (Ref.2)**

Title of the invention: Method for producing microaqueous benzimidazole compound

Application No.: 2002-160105

Filing date: May 31, 2002

Applicant: PERMACHEM ASIA LTD

(Example 1)

10 g of 2-[(3-methyl-4-«2,2,2-trifluoroethoxy»pyridine-2-yl)methylsulfinyl]benzimidazol containing 1.5 % of water was solved and stirred in 60 g of dimethylformamide at room temperature.

Insoluble materials were removed by filtering the solution, the resulting solution was poured into 600 g of ammonia water at about pH9 and 10 °C with stirring and the precipitated crystal was corrected.

After washing the crystal with 50 g of water, the crystal was dried under the reduced pressure of 15 mm Hg at 40 °C for 12 hours to obtain 9.3 g of 2-[(3-methyl-4-«2,2,2-trifluoroethoxy»pyridine-2-yl)methylsulfinyl]benzimidazol as a white crystal [Dehydration product derived from the original crystal by removing water. Calculated yield: 94.4 %]

Melting point: 177.4 °C (degradation)

Water content: 0.04 % (measured by Karl Fischer's method with "AQV-7S" made by Hiranuma Ltd.)

(Example 2)

20 g of ethanol-water mixture of 2-[(3-methyl-4-«2,2,2-trifluoroethoxy»pyridine-2-

yl)methylsulfinyl]benzimidazol containing 0.9 % of water was solved and stirred in 150 g of tetrahydrofuran at 35 °C.

Insoluble materials were removed by filtering the solution, the resulting solution was poured into 1200 g of ammonia water at about pH9.5 and 10 °C with stirring and the precipitated crystal was corrected.

After washing the crystal with 120 g of water, the crystal was dried under the reduced pressure of 15 mm Hg at 45 °C to obtain 9.3 g of 2-[(3-methyl-4-«2,2,2-trifluoroethoxy»pyridine-2-yl)methylsulfinyl]benzimidazol as a white crystal [Dehydration product derived from the original crystal by removing water. Calculated yield: 94.4 %]

Water content of the obtained white crystal was measured as described in Example 1. It was 0.03 %.